

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2003-504397

(P2003-504397A)

(43) 公表日 平成15年2月4日 (2003.2.4)

(51) Int.Cl. ⁷	識別記号	F I	テマコード* (参考)
A 6 1 K 45/00		A 6 1 K 45/00	4 C 0 8 4
A 6 1 P 1/00		A 6 1 P 1/00	
1/02		1/02	
9/08		9/08	
27/02		27/02	
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 58 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-510445(P2001-510445)
 (86) (22) 出願日 平成12年7月13日 (2000.7.13)
 (85) 翻訳文提出日 平成14年1月11日 (2002.1.11)
 (86) 国際出願番号 PCT/J P 0 0 / 0 4 6 9 6
 (87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 0 5 3 8 8
 (87) 国際公開日 平成13年1月25日 (2001.1.25)
 (31) 優先権主張番号 6 0 / 1 4 3 , 6 2 7
 (32) 優先日 平成11年7月14日 (1999.7.14)
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 スカンポ・アクチエンゲゼルシャフト
 Sucampo AG
 スイス、ツェーハー-6300ツーク、グラ
 ベン5番
 (72) 発明者 上野 隆司
 アメリカ合衆国20854メリーランド、モン
 ゴメリー、ボトマック、スタンモア・ドラ
 イブ11025番
 (74) 代理人 弁理士 青山 稔 (外3名)
 Fターム(参考) 4C084 AA17 MA16 MA57 MA58 NA10
 NA14 ZA331 ZA332 ZA661
 ZA662 ZA671 ZA672

(54) 【発明の名称】 外分泌障害処置剤

(57) 【要約】

脂肪酸誘導体を有効成分とする外分泌障害処置のための組成物を開示する。本発明の組成物は、涙液基礎分泌障害を含む涙液分泌障害、ドライアイ、唾液分泌障害およびドライマウスから選ばれる少なくとも1つの疾患の処置に有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 脂肪酸誘導体を有効成分として含む、外分泌障害の処置のための組成物。

【請求項2】 ドライアイの処置に用いられるものである、請求項1記載の組成物。

【請求項3】 涙液分泌障害の処置に用いられるものである、請求項1記載の組成物。

【請求項4】 ドライマウス処置に用いられるものである、請求項1記載の組成物。

【請求項5】 唾液分泌障害の処置に用いられるものである、請求項1記載の組成物。

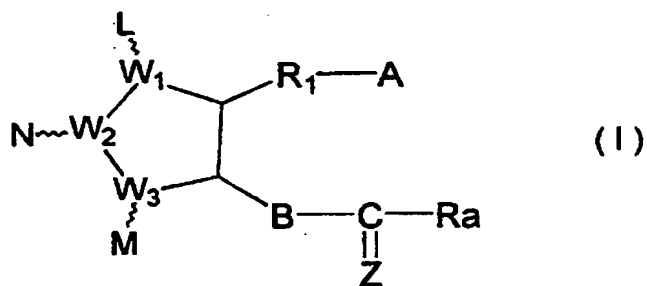
【請求項6】 脂肪酸誘導体が不飽和脂肪酸である、請求項1記載の組成物。

【請求項7】 脂肪酸誘導体が、プロスタグランジン様化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項8】 プロスタグランジン様化合物が、PGレセプターアゴニストである、請求項7記載の組成物。

【請求項9】 脂肪酸誘導体が、一般式(I)：

【化1】



〔式中、W₁、W₂およびW₃は、炭素または酸素原子；

L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよ

い);

Aは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体;

Bは、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Zは

【化2】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

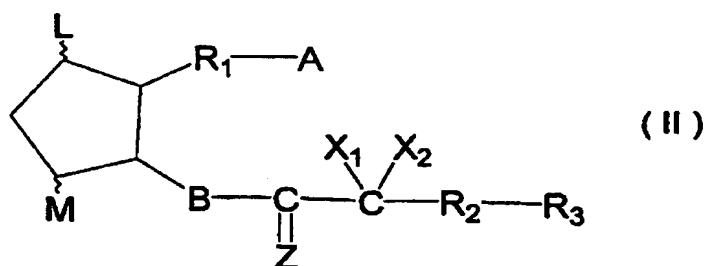
R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項10】 脂肪酸誘導体が、一般式(II):

【化3】



[式中、LおよびMは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい);

Aは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体;

Bは、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Zは、

【化4】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

R_1 は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

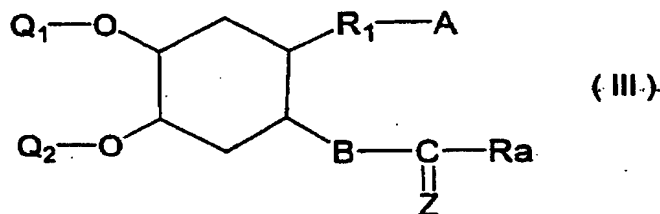
R_2 は、単結合または低級アルキレン;および、

R₃ は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項11】 脂肪酸誘導体が、一般式(III):

【化5】



[式中、Q₁ および Q₂ は、水素または低級アルキル、または Q₁ および Q₂ は共に結合して-(CH₂)_n-を形成し、このとき n は 1、2 または 0 である、および 6 員環は少なくとも一つの二重結合を有していてもよい;

A は、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体;

B は、単結合、-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- または -CH₂-C≡C-;

Z は、

【化6】



(R₄ および R₅ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、R₄ および R₅ が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

R₁ は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリー
ルまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭
化水素残基；

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級ア
ルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アル
キルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置
換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)ア
ルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、
複素環-オキシ基；および、

6員環は、1またはそれ以上の二重結合を有していてもよく、共役系を形成し
ていてもよい]

で表される化合物である、請求項1記載の組成物。

【請求項12】 眼局所投与に適した製剤である、請求項1記載の組成物。

【請求項13】 点眼剤として調製されている、請求項12記載の組成物。

【請求項14】 口腔内局所投与に適した製剤である、請求項1記載の組成
物。

【請求項15】 舌下剤として調製されている、請求項14記載の組成物。

【請求項16】 外分泌障害処置を必要とする患者に有効量の脂肪酸誘導体
を投与することを含む、外分泌障害処置法。

【請求項17】 外分泌障害がドライアイである、請求項16記載の方法。

【請求項18】 外分泌障害が涙液分泌障害である、請求項16記載の方法

。

【請求項19】 外分泌障害がドライマウスである、請求項16記載の方法

。

【請求項20】 外分泌障害が唾液分泌障害である、請求項16記載の方法

。

【請求項21】 脂肪酸誘導体が不飽和脂肪酸である、請求項16記載の方
法。

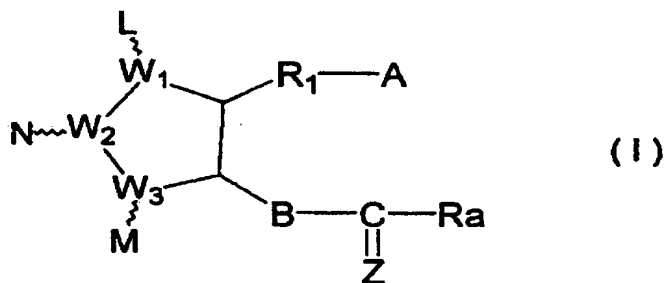
【請求項22】 脂肪酸誘導体が、プロスタグランジン様化合物である、請

求項16記載の方法。

【請求項23】 プロスタグランジン様化合物が、PGレセプターアゴニストである、請求項22記載の方法。

【請求項24】 脂肪酸誘導体が、一般式(I)：

【化7】



[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は、炭素または酸素原子；

L 、 M および N は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、 L および M の基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；

A は、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体；

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-CH_2-$ または $-CH_2-C\equiv C-$ ；

Z は、

【化8】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロ

キシおよび低級アルコキシとなることはない);

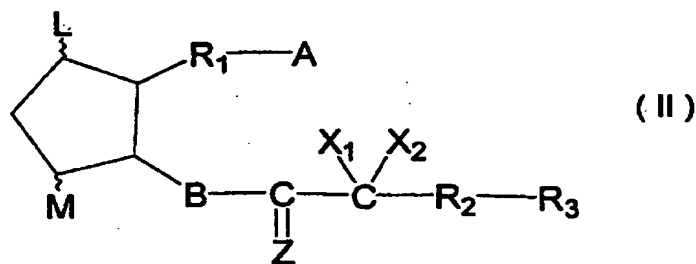
R₁ は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリー
ルまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭
化水素残基;

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級ア
ルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アル
キルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置
換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アル
キル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複
素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項16記載の方法。

【請求項25】 脂肪酸誘導体が、一般式(II):

【化9】



[式中、LおよびMは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキ
シ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1
つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していても
よい);

Aは、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘
導体;

Bは、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2-$
 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2-CH=CH-$ 、 $-C$
 $\equiv C-CH_2-$ または $-CH_2-C\equiv C-$;

Zは、

【化10】



(R₄ および R₅ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、R₄ および R₅ が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

X₁ および X₂ は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

R₁ は、非置換またはハロゲン、オキソ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリアルまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

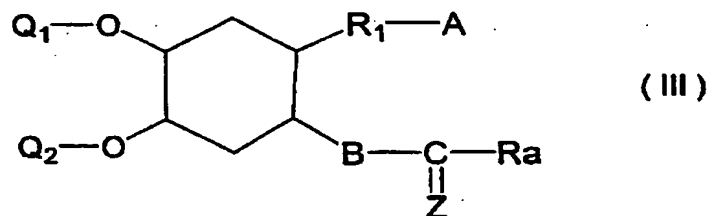
R₂ は、単結合または低級アルキレン;および、

R₃ は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリアル、アリアルオキシ、複素環基または複素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項16記載の方法。

【請求項26】 脂肪酸誘導体が、一般式(III):

【化11】



[式中、Q₁ および Q₂ は、水素または低級アルキル、または Q₁ および Q₂ は共に結合して-(CH₂)_n-を形成し、このとき n は 1、2 または 0 である、および 6 員環は少なくとも一つの二重結合を有していてもよい;

A は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体；

B は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Z は、

【化 1 2】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない)；

R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基；および、

6員環は、1またはそれ以上の二重結合を有していてもよく、共役系を形成していてもよい]

で表される化合物である、請求項 16 記載の方法。

【請求項 27】 眼局所投与に適した製剤に調製された脂肪酸誘導体を含む組成物を眼局所投与することを含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 28】 組成物が点眼剤として処方されている、請求項 27 記載の

方法。

【請求項 29】 口腔内局所投与に適した製剤に調製された脂肪酸誘導体を含む組成物を経口投与することを含む、請求項 16 記載の方法。

【請求項 30】 組成物が舌下剤として処方されている、請求項 29 記載の方法。

【請求項 31】 外分泌障害の処置のための医薬組成物を製造するための脂肪酸誘導体の使用。

【請求項 32】 外分泌障害がドライアイである、請求項 31 記載の使用。

【請求項 33】 外分泌障害が涙液分泌障害である、請求項 31 記載の使用。

。

【請求項 34】 外分泌障害がドライマウスである、請求項 31 記載の使用。

。

【請求項 35】 外分泌障害が唾液分泌障害である、請求項 31 記載の使用。

。

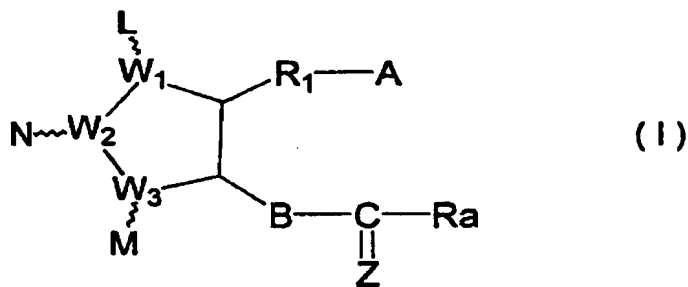
【請求項 36】 脂肪酸誘導体が不飽和脂肪酸である、請求項 31 記載の使用。

【請求項 37】 脂肪酸誘導体がプロスタグランジン様化合物である、請求項 31 記載の使用。

【請求項 38】 プロスタグランジン様化合物が P G レセプターアゴニストである、請求項 37 記載の使用。

【請求項 39】 脂肪酸誘導体が、一般式 (I) :

【化 13】



〔式中、W₁、W₂ および W₃ は、炭素または酸素原子；

L、MおよびNは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい);

Aは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体;

Bは、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Zは、

【化 1 4】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

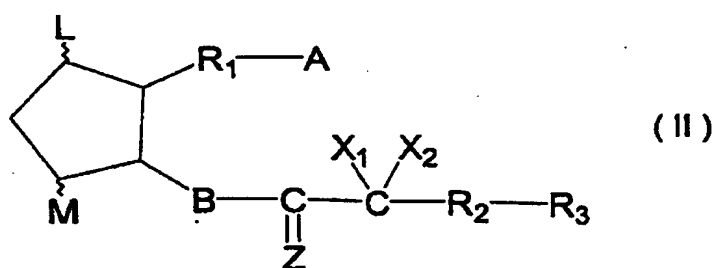
R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基]

で表される化合物である、請求項 31 記載の使用。

【請求項 40】 脂肪酸誘導体が、一般式(II):

【化 1 5】



[式中、LおよびMは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい);

Aは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体;

Bは、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Zは、

【化 1 6】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

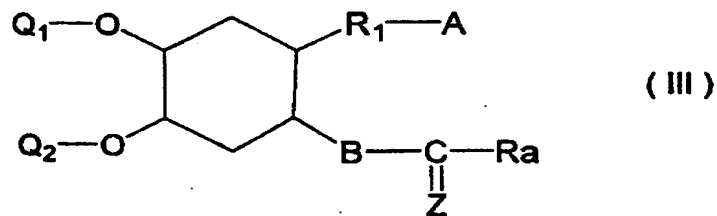
R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

R₂ は、単結合または低級アルキレン;および、

R₃ は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルコキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基]で表される化合物である、請求項31記載の使用。

【請求項41】 脂肪酸誘導体が、一般式(III):

【化17】



[式中、Q₁ および Q₂ は、水素または低級アルキル、または Q₁ および Q₂ は共に結合して-(CH₂)_n-を形成し、このとき n は 1、2 または 0 である、および 6 員環は少なくとも一つの二重結合を有していてもよい;

A は、-CH₂OH、-COCH₂OH、-COOH またはそれらの官能性誘導体;

B は、単結合、-CH₂-CH₂-, -CH=CH-, -C≡C-, -CH₂-CH₂-, -CH=CH-CH₂-, -CH₂-CH=CH-, -C≡C-CH₂- または -CH₂-C≡C-;

Z は、

【化18】



(R₄ および R₅ は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル、ただし、R₄ および R₅ が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない);

R₁ は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリー

ルまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基；

R a は、非置換またはハロゲン、オキシ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基；および、

6員環は、1またはそれ以上の二重結合を有していてもよく、共役系を形成していてもよい]

で表される化合物である、請求項31記載の使用。

【請求項42】 組成物が眼局所投与に適したものである、請求項31記載の使用。

【請求項43】 組成物が点眼剤として調製される、請求項42記載の使用。

【請求項44】 組成物が口腔内局所投与に適したものである、請求項31記載の使用法。

【請求項45】 組成物が舌下剤として調製される、請求項44記載の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

本発明は、外分泌障害の処置のための組成物、特にドライアイを含む涙液分泌障害およびドライマウスを含む唾液分泌障害の処置のための組成物に関する。本発明はさらに、外分泌障害の処置のための方法および、外分泌障害の処置のための医薬組成物の製造のための所定化合物の使用に関する。

【0002】

(背景技術)

外分泌とは、腺細胞から直接、または導管等を通じて体表面もしくは管腔内に出される分泌物をいう。涙液および唾液が典型的な外分泌であり、鼻粘膜および気道粘膜からの分泌、胃または腸からの分泌、膣からの分泌、汗等も含まれる。外分泌の障害から生じる疾患としては、「ドライアイ」(眼乾燥症)、「ドライマウス」(口腔乾燥症)、「ドライノーズ」(鼻乾燥症)、「ドライスキン」(皮膚乾燥症)および「ドライバジャイナ」(膣乾燥症)等の乾燥症状;および外分泌の低下による慢性肺炎、慢性胃炎および慢性気管支炎等の、体の種々の部分の乾燥が挙げられる。

【0003】

自己免疫疾患である「シェーングレン症候群」は、外分泌障害の要因となる可能性がある種々の公知および非公知の病的要因の一つである。シェーングレン症候群は、外分泌腺の腺房および導管周囲への炎症性細胞の浸潤、これに続く腺房および導管上皮細胞の破壊・萎縮により乾燥症状を呈することによって特徴付けられている。典型的な症状としては、眼および口腔の乾燥化が挙げられるが、皮膚、鼻、咽頭、気管支、陰門や膣の乾燥化も含まれる。例えば気道の乾燥は肺感染症を招き、ときには致死的肺炎に至る等、重篤な障害を導くものである。また、別の大きな病因としては、加齢も挙げられる。外分泌障害は前記のような重篤な疾患を引き起こす可能性があるにも関わらず、これらの外分泌障害に対しては、現在のところ、人工的な水分補給等の対症療法が行われているに過ぎない。それゆえ、低下した外分泌を改善するための根本的な処置法の開発が望まれている。

【 0 0 0 4 】

近年、医療および製薬分野で特に関心の高まっている外分泌障害により引き起こされる疾患の一つに、ドライアイを含む涙液分泌障害が挙げられる。

ドライアイとは、「涙液の量の低下または質に異常を来した状態で、角膜および結膜の障害の有無は問わない」(Yamada, et al., GANKI, 43, 1289-1293(1992))と定義されている。涙液減少症、欠涙症、眼乾燥症、シェーングレン症候群、乾性角結膜炎、スティーブンス・ジェンソン症候群、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎症、糖尿病等の疾患にみられるドライアイ、白内障術後のドライアイ、アレルギー性結膜炎等に伴うドライアイ、および加齢に関連するドライアイが挙げられる。さらに、長期間のディスプレイ端末(VDT)作業、冷暖房による部屋の乾燥等により引き起こされる涙液減少疾患等において観察される症状等も挙げられる。

【 0 0 0 5 】

ドライアイの病因は、上記以外に不明のものも含め様々である。しかし現在のところ、その処置には、人工涙液の投与により結膜嚢内の貯留涙液量の増加をはかり、それにより患者の自覚症状の緩和を図る方法や乾燥から眼を守る方法等の対症療法が行われているに過ぎない。涙液分泌低下の改善といった抜本的な処置を成し得る組成物の提供が望まれている。

涙液の分泌は、涙液基礎分泌と涙液反射分泌に分けられる。涙液基礎分泌とは、開眼時の通常状態における涙液の分泌で、主に副涙腺(Krause腺、Wolfring腺など)に由来すると考えられている。一方、涙液反射分泌とは、角結膜表面、鼻粘膜などに何らかの刺激が加わった場合や悲しみ・喜びなどの精神的変化に伴う分泌である。これは主涙腺由来と考えられている。ドライアイの症状を考慮すると、開眼時の通常状態における涙液の分泌である涙液基礎分泌低下の改善が特に重要となる。

【 0 0 0 6 】

さらに、外分泌障害により引き起こされる障害には唾液分泌障害が挙げられ、これは時にドライマウス(口腔乾燥症)を伴う可能性がある。ドライマウスの患者では、唾液の分泌量が減少することにより、唇・口腔が乾燥し、口渇感、口腔粘膜乾燥、灼熱感、咀嚼障害、嚥下障害等の様々な障害を引起す。また、ドライ

マウスの患者では、口腔内に食物が残存し易く、虫歯の増殖を招く可能性もある。

ドライマウスの原因としては様々な要因が挙げられる。例えば、全身的要因としては、熱性疾患、脱水症、内分泌異常(粘液水腫、バセドー病、尿崩症等)、代謝障害(糖尿病、尿毒症、肝硬変等)、ビタミンA、B欠乏症、自己免疫疾患(シェーグレン症候群、進行性強皮症等)、貧血、出血、加齢、種々の薬剤(鎮静剤、副交感神経遮断剤、抗ヒスタミン剤等)等が挙げられる。局所的要因としては、唾液腺炎、唾液腺萎縮、放射線処置後の後遺症および先天異常(外胚葉形成異常等)等が挙げられる。

【 0 0 0 7 】

この様にドライマウスの原因は公知のものおよび不明のものも含め様々である。しかし、現在のところ、その処置法としては、一日中液体を少しずつ飲む方法、チューインガム等を噛む方法、人工唾液を使用する方法等の対処療法が行われているに過ぎない。唾液分泌の減少を改善する為の抜本的な処置を確立し得る組成物の提供が切望されている。

通常、唾液の分泌は、健常人では左右一対の大唾液腺(耳下腺、顎下腺、舌下腺)と小唾液腺(口唇腺、舌腺、口蓋腺、頬腺)から1日1～1.5L程度行われる。唾液は、食物の咀嚼および嚥下に際して潤滑的に作用する他、人体に有毒な刺激性物質に反応して分泌され、これを希釈したり、生理的pHの維持を営む作用も有する。更に、唾液は食物を溶解したり味覚を成立させる作用を有する他、口腔内の湿潤により言語をも円滑にする作用もある。唾液には2タイプある。特別な分泌刺激がなくても絶えず少量の分泌が持続する固有唾液と、食物刺激、顎運動、味覚等によって生じる反射唾液とがある。いずれにしても唾液の分泌は重要な生理機能の1つであり、ドライマウスの処置においては、特に唾液分泌低下の改善が重要となる。

【 0 0 0 8 】

従来、脂肪酸のいくつかは必須脂肪酸とされ、栄養学的観点からその十分な摂取量が必要とされてきた。近年、種々の脂肪酸の生理作用について研究が行われており、例えば、リノール酸、アラキドン酸、 α -リノレン酸、エイコサペンタ

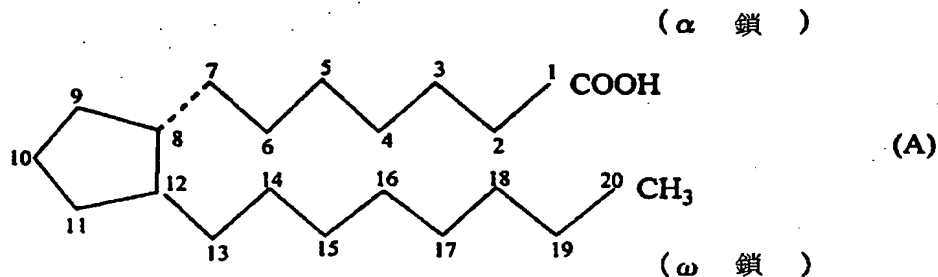
エン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)の生理作用に注目が集まっている。生体内では、リノール酸はジ-ホモ- γ -リノレン酸さらにはアラキドン酸に変換され、 α -リノレン酸はエイコサペンタエン酸(EPA)を経てさらにドコサヘキサエン酸(DHA)に変換され、ジ-ホモ- γ -リノレン酸は1型のプロスタグランジン(PG₁)に、アラキドン酸は2型のプロスタグランジン(PG₂)または4型のロイコトリエン(LT₄)に、エイコサペンタエン酸は3型のプロスタグランジンまたは5型のロイコトリエン(LT₅)に、それぞれ変換される。

【 0 0 0 9 】

プロスタグランジン類(以後プロスタグランジンはPGとして示す)はヒトおよびほとんどの他の哺乳類の組織または器官に含有され、広範囲の生理学的活性を示す有機カルボン酸の1群である。天然に存在するPG類(天然PG)は一般に、式(A)に示すプロスタン酸骨格を有する。

【 0 0 1 0 】

【 化 1 9 】



【 0 0 1 1 】

一方幾つかの合成類似体は修飾された骨格を持っている。天然PG類は5員環部分の構造によって、PGA類、PGB類、PGC類、PGD類、PGE類、PGF類、PGG類、PGH類、PGI類およびPGJ類に分類され、さらに炭素鎖部分の不飽和結合の数と位置によって、以下の3型、

下付1 ; 13, 14 - 不飽和 - 15 - OH

下付2 ; 5, 6 - および 13, 14 - ジ不飽和 - 15 - OH

下付3 ; 5, 6 -, 13, 14 - および 17, 18 - トリ不飽和 - 15 - OH

に分類される。

【 0 0 1 2 】

さらに、P G F 類は 9 位の水酸基の配置によって α 型(水酸基が α 配置である)および β 型(水酸基が β 配置である)に分類される。

また、幾つかの 1 5 - ケト(すなわち、水酸基の代わりに 1 5 位にオキシ基を持つ) - プロスタグランジン類および 1 3, 1 4 - ジヒドロ - 1 5 - ケト - プロスタグランジン類は、天然 P G のインビボの代謝中に酵素の作用によって自然に産生される物質として知られている。1 5 - ケト - P G 類は、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 1 2 3 9 (特開平 1 - 1 0 4 0 4 0 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 4 1 8 0 (特開昭 6 4 - 5 2 7 5 3 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 9 3 4 9 (特開平 1 - 1 5 1 5 5 2 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 4 5 3 1 2 7 (特開平 5 - 5 8 9 9 2 号に対応)およびヨーロッパ特許出願公開第 0 6 9 0 0 4 9 (特開平 8 - 4 8 6 6 5 号に対応)に開示されている。上記文献はいずれも引用形態で本明細書に含まれる。

【 0 0 1 3 】

例えば、脂肪酸誘導体である P G E₂ や P G F₂ α 等の天然型 P G をその刺激性により結膜充血が発現する程度の高用量点眼投与した場合、結膜充血と共に涙が発現する場合があることは知られている。しかしながら、P G 化合物等の脂肪酸誘導体が結膜充血を発現しない低用量の投与において、涙液分泌にどのような影響を与えるか、あるいは刺激等に影響されない涙液基礎分泌にどのような影響を与えるか、さらには唾液分泌にどのような影響を与えるか等、外分泌への影響については、全く知られていない。

【 0 0 1 4 】

発明の概要

この発明は、外分泌障害の処置のための組成物および方法、特に涙液分泌障害、ドライアイ、唾液分泌障害およびドライマウスから選ばれる少なくとも 1 つの疾患の処置に有効な組成物および方法を提供することを目的とする。

本発明者は、いかなる結膜充血をも発現しない低用量にて脂肪酸誘導体が涙液分泌を改善すること、刺激等に影響されない涙液基礎分泌を改善すること、およびドライアイ症状を改善し得ることを見出した。さらに本発明者は、脂肪酸誘導

体が唾液分泌を改善すること、およびドライマウス症状を改善することを見出した。

すなわち、この発明は、脂肪酸誘導体を有効成分として含む、外分泌障害の処置のための、特に涙液分泌障害、ドライアイ、唾液分泌障害、またはドライマウス処置のための組成物を提供するものである。

【 0 0 1 5 】

この発明はまた、外分泌障害の処置を必要としている患者に有効量の脂肪酸を投与することを含む、外分泌障害の処置のための方法を提供するものである。

この発明はさらに、外分泌障害の処置のための医薬組成物を製造するための脂肪酸誘導体の使用を提供するものである。

この発明によれば、「脂肪酸」とは、前述のリノール酸、ジホモγーリノレン酸、アラキドン酸、αーリノレン酸、エイコサペンタエン酸(EPA)やドコサヘキサエン酸(DHA)のみならず、二重結合、環基または、置換基の存否、炭素原子の数、二重結合の位置または数、鎖上部分の変形に関わり無く、少なくとも1カ所のカルボン酸部分を含む化合物を意味する。加えて、脂肪酸誘導体とは、上記脂肪酸のみならず、該脂肪酸から誘導されるPG類を含むプロスタグランジン様化合物、ロイコトリエン様化合物、トロンボキサン、ヒドロキシエイコサテトラエン酸、ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸またはその誘導体を包含する。

【 0 0 1 6 】

さらに本発明において、脂肪酸誘導体はさらに、二重結合、環基または置換基の存否、炭素原子の数、二重結合の位置または数、または鎖部分の変形に関わり無く、末端炭素原子に少なくとも-COOHまたは-CH₂OHまたはそれらの官能基性誘導体(塩、エステル、エーテル、アミドなど)を有する化合物を包含する。

この発明において、「プロスタグランジン様化合物」(以下、「PG様化合物」と略称する)とは、5員環の構造、α鎖またはω鎖中の二重結合の数、水酸基およびオキシ基の有無、その他の置換基の存否およびあらゆる他の変形に関わり無く、プロスタノ酸骨格を基本とする化合物のあらゆる誘導体または置換誘導体

を包含する。この発明のPG様化合物はひとつの特性としてPGレセプター(例えばEP、FP、IP、TPまたはDPレセプター)アゴニストとしての作用を有する。したがって、この発明の「PG様化合物」とは、その構造にかかわらず、PGレセプターアゴニストとして作用するあらゆる化合物を包含する。

【 0 0 1 7 】

この発明のPG様化合物の命名に際しては、上記式(A)に示したプロスタン酸の番号を用いる。

式(A)はC-20の基本骨格を示すが、本発明のPG様化合物は、同数の炭素原子を有するものには限定されない。式(A)では、PG化合物の基本骨格を構成する炭素原子の番号はカルボン酸を1とし5員環に向かって順に2～7までを α 鎖上の炭素に、8～12までを5員環の炭素に、13～20までを ω 鎖上に付している。炭素数が α 鎖上で減少する場合、2位から順次番号を抹消し、炭素原子数が α 鎖上で増加する場合2位にカルボキシル基(1位)に代わる置換基がついたものとして命名する。同様に、炭素数が ω 鎖上で減少する場合、20位から炭素の番号を順次減じ、炭素原子数が ω 鎖上で増加する場合、21番目以後の炭素原子は置換基として命名する。立体配置に関しては、特に断りのない限り、上記式(A)の基本骨格の有する立体配置に従うものとする。

【 0 0 1 8 】

該して、PGD、PGEおよびPGFのそれぞれは、9位および/または11位に水酸基を有するPG化合物をいうが、この発明では、9位および/または11位の水酸基に代えて他の基を有するものも包含する。これらの化合物を命名する場合、9-デヒドロキシ-9-置換-PG化合物あるいは11-デヒドロキシ-11-置換-PG化合物の形で命名する。水酸基の代わりに水素を有するPG化合物は、単に9-または11-デヒドロキシ化合物と称する。

【 0 0 1 9 】

前述のように、この発明ではPG様化合物の命名はプロスタン酸骨格に基づいて行う。しかし、上記化合物がプロスタグランジンと同一の部分構造を有する場合には、「PG」の略名をも利用することがある。この場合、 α 鎖の骨格炭素数が2個延長されたPG化合物、すなわち α 鎖の骨格炭素数が9であるPG化合物

は、2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-PG化合物と命名する。
同様に α 鎖の骨格炭素数が11であるPG化合物は、2-デカルボキシ-2-(4-カルボキシブチル)-PG化合物と、また、 ω 鎖の骨格炭素数が10であるPG化合物は、20-エチル-PG化合物と命名する。なお、命名はこれをIUPAC命名法に基づいて行うことも可能である。

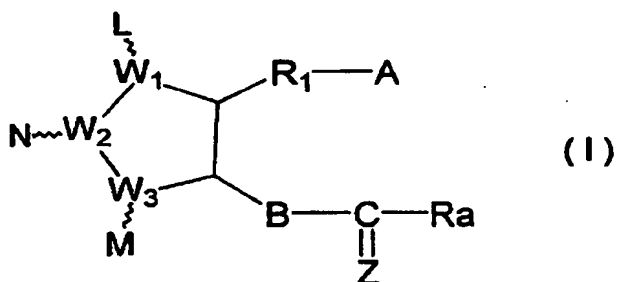
【0020】

この発明で使用するPG様化合物は、あらゆるPGの誘導体を包含してよい。従って、例えば13-14位に二重結合を有し、15位に水酸基を有するPG₁化合物、さらに5-6位にもう一つの二重結合を有するPG₂化合物、さらに17-18位に二重結合を有するPG₃化合物、15位の水酸基の代わりにオキシ基を有する15-ケト-PG化合物、15位の水酸基の代わりに水素を有する15-デヒドロキシ-PG化合物、あるいはこれらの13-14位の二重結合が単結合となった13,14-ジヒドロ-PG化合物もしくは13-14位の二重結合が三重結合となった13,14-ジデヒドロ-PG化合物のいずれであってもよい。また、置換体または誘導体の例としては、上記化合物の α 鎖の末端カルボキシル基がエステル化された化合物、生理学的に許容し得る塩、 α 鎖または ω 鎖の炭素数が減少あるいは延長された化合物、 α 鎖または ω 鎖上に側鎖(例えば炭素数1~3)を有する化合物、5員環上にヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルおよびオキシ等の置換基あるいは二重結合を有する化合物、 α 鎖上にハロゲン、オキシ、アリールおよび複素環基等の置換基を有する化合物、 ω 鎖上にハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環および複素環-オキシ基等の置換基を有する化合物、 ω 鎖が通常のプロスタン酸より短い化合物の ω 鎖末端に低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基および複素環-オキシ基等の置換基を有する化合物などが挙げられる。

【0021】

この発明に使用される好ましい化合物は、式(I)：

【化20】



[式中、 W_1 、 W_2 および W_3 は炭素または酸素原子、

L 、 M および N は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキシ(ただし、 L および M の基のうちの少なくとも1つは、水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい);

A は、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体;

B は、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z は、

【0022】

【化21】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはヒドロキシ(低級)アルキル、(ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない));

R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭

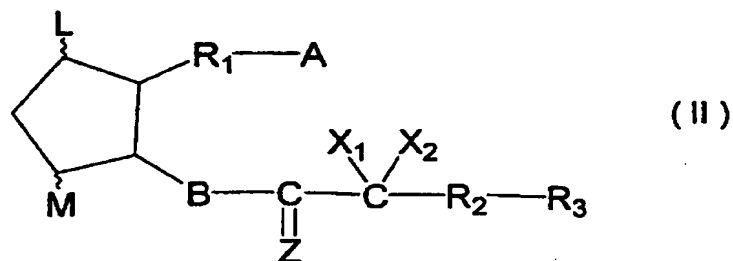
化水素残基；

R a は、非置換またはハロゲン、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基]で表される化合物である。

上記化合物のうち、特に好ましい化合物の一群としては、一般式(II)：

【 0 0 2 3 】

【 化 2 2 】



[式中、LおよびMは、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、ヒドロキシ(低級)アルキルまたはオキソ(ただし、LおよびMの基のうちの少なくとも1つは水素以外の基であり、5員環は少なくとも1つの二重結合を有していてもよい)；

Aは、 $-\text{CH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COCH}_2\text{OH}$ 、 $-\text{COOH}$ またはそれらの官能性誘導体；

Bは、単結合、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$ ；

Zは

【 0 0 2 4 】

【 化 2 3 】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシ、またはヒドロキシ(低級)アルキル(ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない));

X_1 および X_2 は、水素、低級アルキルまたはハロゲン;

R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

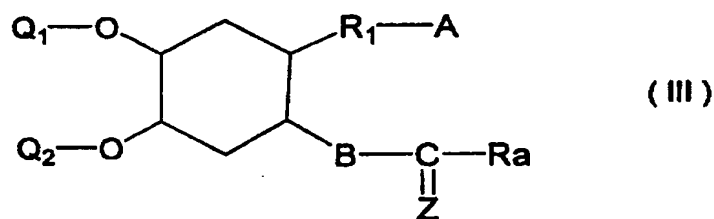
R_2 は、単結合または低級アルキレン;および、

R_3 は、低級アルキル、低級アルコキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環または複素環-オキシ基]で表される化合物である。

この発明に使用される他の好ましい化合物は、式(III):

【 0 0 2 5 】

【 化 2 4 】



[式中、 Q_1 および Q_2 は、水素または低級アルキル、または Q_1 および Q_2 は共に結合して $-(CH_2)_n-$ を形成し、このとき n は 1、2 または 0 である、および 6 員環は少なくとも一つの二重結合を有していてもよい;

A は、 $-CH_2OH$ 、 $-COCH_2OH$ 、 $-COOH$ またはそれらの官能性誘導体;

B は、単結合、 $-CH_2-CH_2-$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-C\equiv C-$ 、 $-CH_2$

$-\text{CH}_2-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$ 、 $-\text{C}\equiv\text{C}-\text{CH}_2-$ または $-\text{CH}_2-\text{C}\equiv\text{C}-$;

Z は

【 0 0 2 6 】

【 化 2 5 】



(R_4 および R_5 は、水素、ヒドロキシ、ハロゲン、低級アルキル、低級アルコキシまたはヒドロキシ(低級)アルキル(ただし、 R_4 および R_5 が同時にヒドロキシおよび低級アルコキシとなることはない));

R_1 は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、低級アルキル、アリールまたは複素環基で置換された、二価の飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基;

R_a は、非置換またはハロゲン、オキシ、ヒドロキシ、アルキル、低級アルコキシ、低級アルカノイルオキシ、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基または複素環-オキシ基で置換された、飽和または不飽和の低～中級の脂肪族炭化水素残基、シクロ(低級)アルキル、シクロ(低級)アルキルオキシ、アリール、アリールオキシ、複素環基、複素環-オキシ基;および、

6員環は、1またはそれ以上の二重結合を有していてもよく、および共役系を形成していてもよい]で表される化合物である。

【 0 0 2 7 】

上記化合物(III)のうち、好ましい化合物は6員環がベンゼン環タイプの化合物である。

上式中、 R_1 および R_a における「不飽和」の語は、主鎖および/または側鎖の炭素原子間に、少なくとも1つまたはそれ以上の二重結合および/または三重結合を孤立、分離または連続して含むことを意味する。通常の命名法に従って、

連続する2つの位置間の不飽和は若い方の位置番号を表示することにより示し、連続しない2つの位置間の不飽和は両方の位置番号を表示して示す。好ましい不飽和は、2位の二重結合および5位の二重結合または三重結合である。

【 0 0 2 8 】

「低～中級脂肪族炭化水素」の語は、炭素数1～14の直鎖または分枝鎖(ただし、側鎖は炭素数1～3のものが好ましい)を有する炭化水素を意味する。好ましくはR₁の場合炭素数1～10、より好ましくは1～8の炭化水素であり、R_aの場合炭素数1～10、より好ましくは1～8の炭化水素である。

「ハロゲン」の語は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素を包含する。

「低級」の語は、特にことわりのない限り炭素原子数1～6を有する基を包含するものである。

【 0 0 2 9 】

「低級アルキル」の語は、炭素原子数1～6の直鎖または分枝鎖の飽和炭化水素基、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、t-ブチル、ペンチルおよびヘキシルを含む。

「低級アルコキシ」の語は、低級アルキルが上述と同意義である低級アルキル-0-を意味する。

「ヒドロキシ(低級)アルキル」の語は、少なくとも1つのヒドロキシ基で置換された上記のようなアルキルを意味し、例えばヒドロキシメチル、1-ヒドロキシエチル、2-ヒドロキシエチルおよび1-メチル-1-ヒドロキシエチルである。

【 0 0 3 0 】

「低級アルカノイルオキシ」の語は、式R-C(=O)-O- (ここで、R-C(=O)-は上記のような低級アルキルが酸化されて生じるアシル、例えばアセチル)で示される基を意味する。

「低級シクロアルキル」の語は、炭素原子3個以上を含む上記のような低級アルキル基が閉環して生ずる基であり、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチルおよびシクロヘキシルを含む。

「シクロ(低級)アルキルオキシ」の語は、式シクロアルキル-O- (ここでシ

クロアルキルは前記の意味)で示される基を意味する。

【 0 0 3 1 】

「アリアル」の語は、置換されていてもよい芳香性炭化水素基(好ましくは単環性の基)を包含し、例えばフェニル、トリルおよびキシリルを含む。この場合の置換基としては、ハロゲンおよびハロゲン置換低級アルキル基(ここで、ハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味)が含まれる。

「アリアルオキシ」の語は、式 $ArO-$ (ここで、 Ar は上記のようなアリアル基)で示される基を意味する。

【 0 0 3 2 】

「複素環基」の語は、置換されていてもよい炭素原子および、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択される1～4、好ましくは1～3の1または2種のヘテロ原子を有する5～14、好ましくは5～10員環である単環から三環、好ましくは単環複素環基を含む。複素環基の例には、フリル、チエニル、ピロリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、イミダゾリル、ピラゾリル、フラザニル、ピラニル、ピリジル、ピリダジル、ピリミジル、ピラジル、2-ピロリニル、ピロリジニル、2-イミダゾリニル、イミダゾリジニル、2-ピラゾリニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、インドリル、ベンゾチエニル、キノリル、イソキノリル、プリル、キナゾリニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナントリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンズイミダゾロニル、ベンゾチアゾリル、フェノチアジニルが含まれる。この場合の置換基の例には、ハロゲンおよびハロゲン置換低級アルキル基(ここでハロゲン原子および低級アルキル基は前記の意味)が含まれる。

【 0 0 3 3 】

「複素環-オキシ」の語は、式 $HcO-$ 、ここで Hc は前記の複素環基である、により表される基を意味する。

Aの「官能性誘導体」の語は、塩(好ましくは、医薬上許容し得る塩)、エーテル、エステルおよびアミド類を含む。

適当な「医薬上許容し得る塩」としては、慣用される非毒性塩を含み、無機塩基との塩、例えばアルカリ金属塩(ナトリウム塩、カリウム塩等)、アルカリ土類

金属塩(カルシウム塩、マグネシウム塩等)、アンモニウム塩、有機塩基との塩、例えばアミン塩(例えばメチルアミン塩、ジメチルアミン塩、シクロヘキシルアミン塩、ベンジルアミン塩、ピペリジン塩、エチレンジアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、トリス(ヒドロキシメチルアミノ)エタン塩、モノメチル-モノエタノールアミン塩、リジン塩、プロカイン塩、およびカフェイン塩等)、塩基性アミノ酸塩(例えばアルギニン塩およびリジン塩等)、テトラアルキルアンモニウム塩等が挙げられる。これらの塩類は、例えば対応する酸および塩基から常套の方法によってまたは塩交換によって製造し得る。

【 0 0 3 4 】

エーテルの例としてはアルキルエーテル、例えば、メチルエーテル、エチルエーテル、プロピルエーテル、イソプロピルエーテル、ブチルエーテル、イソブチルエーテル、*t*-ブチルエーテル、ペンチルエーテルおよび1-シクロプロピルエチルエーテル等の低級アルキルエーテル、オクチルエーテル、ジエチルヘキシルエーテル、ラウリルエーテルおよびセチルエーテル等の中級または高級アルキルエーテル、オレイルエーテルおよびリノレニルエーテル等の不飽和エーテル、ビニルエーテル、アリルエーテル等の低級アルケニルエーテル、エチニルエーテルおよびプロピニルエーテル等の低級アルキニルエーテル、ヒドロキシエチルエーテルおよびヒドロキシイソプロピルエーテルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエーテル、メトキシメチルエーテルおよび1-メトキシエチルエーテル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエーテル、フェニルエーテル、トシルエーテル、*t*-ブチルフェニルエーテル、サリチルエーテル、3,4-ジメトキシフェニルエーテルおよびベンズアミドフェニルエーテル等の所望により置換されたアリールエーテルおよび、ベンジルエーテル、トリチルエーテルおよびベンズヒドリルエーテル等のアリール(低級)アルキルエーテルが挙げられる。

【 0 0 3 5 】

エステルの例としては、メチルエステル、エチルエステル、プロピルエステル、イソプロピルエステル、ブチルエステル、イソブチルエステル、*t*-ブチルエステル、ペンチルエステルおよび1-シクロプロピルエチルエステル等の低級ア

ルキルエステル、ビニルエステルおよびアリルエステル等の低級アルケニルエステル、エチニルエステルおよびプロピニルエステル等の低級アルキニルエステル、ヒドロキシエチルエステルのようなヒドロキシ(低級)アルキルエステル、メトキシメチルエステルおよび1-メトキシエチルエステル等の低級アルコキシ(低級)アルキルエステルのような脂肪族エステルおよび例えばフェニルエステル、トシルエステル、*t*-ブチルフェニルエステル、サリチルエステル、3,4-ジメトキシフェニルエステルおよびベンズアミドフェニルエステル等の所望により置換されたアリールエステルおよび、ベンジルエステル、トリチルエステルおよびベンズヒドリルエステル等のアリール(低級)アルキルエステルが挙げられる。アミドとしては、メチルアミド、エチルアミドおよびジメチルアミド等のモノもしくは低級アルキルアミド、アニリドおよびトリイジド等のアリールアミド、メチルスルホニルアミド、エチルスルホニルアミドおよびトリルスルホニルアミド等のアルキルもしくはアリールスルホニルアミド等が挙げられる。

【 0 0 3 6 】

好ましいLおよびMの例は、ヒドロキシおよびオキソであり、特に好ましくはMがヒドロキシでありLがオキソであり、いわゆるPGEタイプと称される5員環構造を有するものである。

好ましいA基の例は-COOH、その医薬上許容し得る塩、エステルおよびアミドである。

式(I)および(II)において、Bは好ましくは-CH₂-CH₂-であり、いわゆる1,3,14-ジヒドロタイプと称される構造を有するものである。

式(III)において、Bは好ましくは単結合である。

【 0 0 3 7 】

式(I)および(II)において、Zは好ましくは=Oであり、いわゆるケトタイプと称される構造を有するものである。

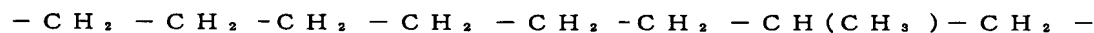
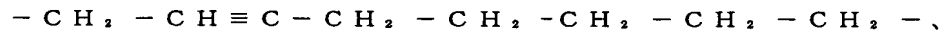
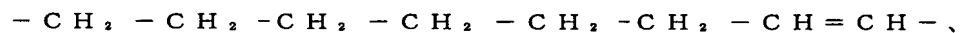
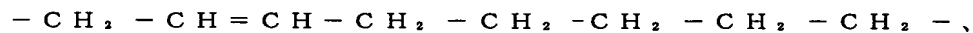
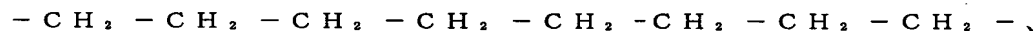
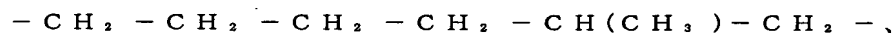
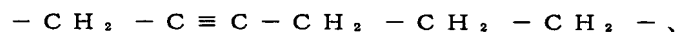
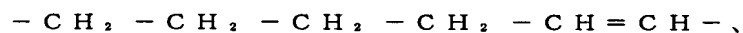
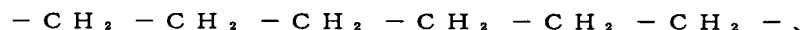
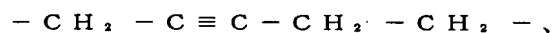
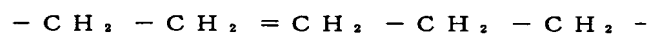
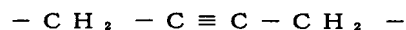
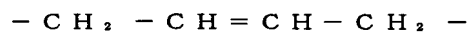
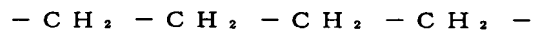
式(III)において、Zは好ましくはヒドロキシである。

X₁ および X₂ の好ましい例は、少なくとも一方がハロゲンであり、より好ましくは両方がハロゲン、特にフッ素であり、いわゆる1,6,16-ジフルオロタイプと称される構造を有するものである。

好ましい R_1 は炭素数 2 ～ 10 の炭化水素であり、特に好ましくは炭素数 4 ～ 8 の炭化水素である。

【 0 0 3 8 】

R_1 の具体例としては、例えば、次のものが挙げられる。



など。

【 0 0 3 9 】

好ましい R_a は炭素数 1 ～ 10 の炭化水素であり、より好ましくは炭素数 1 ～ 8 の炭化水素であり、さらに炭素数 1 の側鎖を 1 または 2 有していてもよい。

上記式 (I) 中、環および α - および / または ω 鎖の配置は、天然の PG 類の配置と同様かまたは異なってもよい。しかしながら、この発明は、天然型の配置を有する化合物および非天然型の配置を有する化合物の混合物も包含する。

この発明の典型的な化合物の例は、13,14-ジヒドロ-15-ケト-16

ーモノまたはジフルオロー P G E 化合物またはその誘導体である。

この発明で用いる 15-ケート P G 化合物において 13, 14 位が飽和している場合、11 位のヒドロキシと 15 位のケト間のヘミアセタール形成により、ケートヘミアセタール平衡を生ずる場合がある。

【 0 0 4 0 】

このような互変異性体が存在する場合、両互変体異性体の存在比率は分子他の部分の構造または存在する置換基の種類により変動する。場合によっては一方の異性体他方と比較して圧倒的に存在することもある。しかし、この発明においてはこれら両者を含むものとする。さらにこのような異性体の存在の有無にかかわらずなくケト型の構造式または命名法によって本発明の化合物を表わすことがあるが、これはヘミアセタール型の化合物を排除しようとするものではないことに注意すべきである。

この発明においては、個々の互変異性体、その混合物または光学異性体、その混合物、ラセミ体、その他の立体異性体等の異性体はいずれも、同じ目的に使用することが可能である。

【 0 0 4 1 】

この発明に使用する化合物のあるものは、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 1 2 3 9 (特開昭 6 4 - 0 5 2 7 5 3 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 4 1 8 0 (特開平 1 - 1 0 4 0 4 0 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 2 8 9 3 4 9 (特開平 1 - 1 5 1 5 1 9 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 4 5 3 1 2 7 (特開平 5 - 5 8 9 9 2 号に対応)、ヨーロッパ特許出願公開第 0 6 9 0 0 4 9 (特開平 8 - 4 8 6 6 5 号に対応)または米国特許第 5 3 6 9 1 2 7 等に記載の方法によって製造し得る。これらの文献はいずれも引用形態で本願明細書に含まれる。別法として、これらの化合物は、ここで記述したのと同様の方法または既知方法によって製造し得る。

【 0 0 4 2 】

前述の如く、この発明の P G 様化合物の 1 つの特性としては P G レセプター(例えば E P、F P、I P、T P および D P レセプター)アゴニスト作用が挙げられる。従って、この発明に使用される P G 様化合物とは、その構造に関わりなく

、PGレセプターアゴニスト作用を有するあらゆる化合物を包含するものとする。

【 0 0 4 3 】

本発明の上記脂肪酸誘導体は、外分泌障害の処置、特に涙液基礎分泌に関する障害を含む涙液分泌障害の処置ならびにドライアイ症状(涙液分泌低下並びにそれに伴う角膜障害等)の改善および処置に関して有効である。さらに該化合物は唾液分泌障害に対する改善並びにドライマウス症状の改善および処置に関して有効である。それゆえ、外分泌障害の処置、特に涙液基礎分泌を含む涙液分泌における疾患および／またはドライアイ症状または唾液分泌障害および／またはドライマウス症状の処置のために有用である。

ここにいう「処置」または「処置すること」には、予防、処置、症状の軽減、および症状の減退または進行停止等、あらゆる管理手段が含まれる。

【 0 0 4 4 】

本発明の方法により処置される対象としては、ドライアイ(眼乾燥症)、ドライマウス(口腔乾燥症)、ドライノーズ(鼻乾燥症)、ドライスキン(皮膚乾燥症)、ドライバジャイナ(膣乾燥症)等の乾燥症状;および外分泌の低下による慢性膀胱炎、慢性胃炎、および慢性気管支炎等を含む外分泌の障害に罹患している者である。特にドライアイが認められる疾患としては、涙液減少症、欠涙症、眼乾燥症、シェーングレン症候群、乾性角結膜炎、スティーブンスージョンソン症候群、眼類天疱瘡、眼瞼縁炎症、糖尿病等の疾患、白内障術後やアレルギー性結膜炎等が挙げられる。さらには加齢、長期のVDT、冷暖房による部屋の乾燥等によって引き起こされる可能性のあるドライアイを伴うものも挙げられる。

【 0 0 4 5 】

また、ドライマウスが認められる全身性の要因としては、熱性疾患、脱水症、内分泌異常(粘液水腫、バセドー病、尿崩症等)、代謝障害(糖尿病、尿毒症、肝硬変等)、ビタミンA、B欠乏症、自己免疫疾患(シェーングレン症候群、進行性強皮症等)、貧血、出血、加齢、種々の薬物(鎮静剤、副交感神経遮断剤、抗ヒスタミン剤等)等が挙げられる。また、局所的要因として、唾液腺炎、唾液腺萎縮、放射線処置後の後遺症、先天異常(外胚葉形成異常等)等が挙げられる。

外分泌障害とは、何らかの原因により引き起こされる外分泌の異常(低下あるいは停止)意味し、特に涙液基礎分泌を含む涙液分泌の異常、および唾液分泌の異常が挙げられる。

【 0 0 4 6 】

本発明の方法は、脂肪酸誘導体を活性成分として含む組成物を患者に、経口または非経口のいずれかで投与することにより実施することができる。組成物の投与形態は、点眼剤、眼局所用軟膏、舌下剤、トローチ、咀嚼可能錠剤、うがい剤、スプレー、軟膏、粉末、顆粒、錠剤、カプセル、坐薬および膣坐薬であってよい。局所適用のための投与製剤、例えば点眼剤、眼局所用軟膏、舌下剤および軟膏が好ましい。これらの投与製剤は、常套法により調製することができる。

【 0 0 4 7 】

本発明の組成物へ、医薬上許容される適当な添加剤を含有させてもよい。本明細書では添加剤としては賦形剤、希釈剤、増量剤、溶剤、潤滑剤、補助剤、結合剤、崩壊剤、被覆剤、カプセル化剤、軟膏基材、座薬用基材、エアゾール材、乳化剤、分散剤、懸濁剤、増粘剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤、保存剤、抗酸化剤、矯味剤、芳香剤、着色剤および機能性剤(例えばシクロデキストリンおよび生体内分解高分子など)など本発明の不飽和脂肪酸誘導体と共に使用される化合物を総称して用いる。これらの添加剤は、製剤学に関する一般書籍に記載されているものから適宜選択すればよい。

さらに本発明の組成物には、本発明の目的に反しない限り、別種の薬効成分を適宜含有させることができる。

【 0 0 4 8 】

本発明において、脂肪酸誘導体の「有効量」は、用いられる脂肪酸の種類、および処置されるべき症状、患者の年齢および体重、投与形態、処置期間、所望の処置効果等により異なる。例えば処置に用いられる組成物を点眼剤として調製するのであれば、脂肪酸誘導体を0.000001～10.0重量%、好ましくは0.00001～1.0重量%含有する製剤を、1日あたり数回、好ましくは1～6回、1眼あたり数滴、好ましくは1～4滴投与することができる。また、舌下剤として調製するのであれば、脂肪酸誘導体を0.000001～10.0重量%

、好ましくは 0.00001～1.0 重量%含有する製剤を、1 日数回、好ましくは 1～6 回、口腔中に投与することができる。また、軟膏剤として調製するのであれば、脂肪酸誘導体を 0.000001～10.0 重量%、好ましくは 0.00001～1.0 重量%含有する製剤を、1 日あたり数回、好ましくは 1～6 回局所投与することにより、通常十分な効果が得られる。

【 0 0 4 9 】

実施例

以下、この発明を試験例により、さらに詳細な説明をする。これらはこの発明を限定するものではない。

試験例 1 : 正常ウサギの涙液全分泌量に及ぼす影響

(1) 供試動物

日本白色種雄性家兎 (S t d : J W / C S K) を使用した。

(2) 投与方法

本発明の有効成分として 0.001% の 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₁ を含む眼局所用溶液を調製し、被験組成物とした。対照としては、有効成分を除いた該溶液の基剤を用いた。

各組成物 30 μ L / 眼を 8 眼に対して単回点眼した。投与後、経時的な涙液全分泌量の変化を以下の方法に従い検査した。

【 0 0 5 0 】

(3) 検査

涙液全分泌量

点眼開始前 (0 時間)、点眼後 0.5、2、4 および 6 時間目に涙液全分泌量を測定した。

無麻酔下で、シルメル試験紙 (昭和薬品化工株式会社、Lot No.70080) の先端を、各供試動物の結膜嚢内に挟んだ。1 分後、試験紙を取り出し、試験紙上の目盛りから試験紙の濡れの長さを読みとり、涙液全分泌量とした。

【 0 0 5 1 】

4) 結果

涙液全分泌量検査の結果を表 1 に示す。また、被験群および対照群のいずれの

群においても、点眼後、前眼部に発赤等の刺激反応は全く観察されなかった。

これらのデータを、統計学的解析結果と併せて示す。

【 0 0 5 2 】

【表 1】

	眼数	時間(hr)	涙液全分泌量(mm/分)
対照群	8	投与前	5.5±0.3
	8	0.5	8.1±0.7
	8	2	8.3±0.8
	8	4	7.3±0.7
	8	6	7.1±0.7
被験群 0.001%	8	投与前	5.3±0.2
	8	0.5	17.0±0.5 ^{##}
	8	2	14.1±0.5 ^{##}
	8	4	11.7±0.6 ^{##}
	8	6	10.5±1.0 [#]

[#] p<0.05 ^{##} p<0.01 : 対照群の対応時間と比較(Student's-t 検定)

【 0 0 5 3 】

以上の結果より、本発明の化合物を有効成分とする被験群は、前眼部に発赤等の刺激反応を全く示さない投与量において、有意に涙液全分泌量を増加した。従って、本発明の化合物は、刺激反応を有することなく、涙液分泌量を増加させる作用を有することが明らかとなった。

【 0 0 5 4 】

試験例 2 : 三叉神経切断によるウサギドライアイモデルにおける、涙液全分泌量低下、涙液基礎分泌量低下および角結膜上皮障害に及ぼす化合物の影響

(1) 供試動物

日本白色種雄性家兎 (S t d : J W / C S K) 15 匹を使用した。

【 0 0 5 5 】

(2) 三叉神経切断によるウサギドライアイモデルの作成

i) 手術方法

麻酔後頭部を剃毛した家兎に、ウレタン(ALDRICH)を1 g / k g の投与量で腹腔内投与した。

剃毛部を消毒後、前頭骨から耳根部までの正中部より皮膚を切開し、同部の骨膜および側頭骨、下顎関節突起周辺の筋肉組織を剥離した。剥離後、手術用顕微鏡(株式会社コーナン、PMO-50)下で、頭頂部正中から側頭部にかけ、骨ドリル(浦和工業株式会社、MINITOR.C-130)により2×1.5 cmの骨窓を形成した。続いて側頭骨と脳硬膜の間に脱脂綿を挿入しつつ、硬膜を頭蓋骨より剥離した。剥離が脳底まで達した後、さらに頭蓋腔内の側頭骨椎体部内側縁に向かって剥離を進め、椎体部内の三叉神経を確認した。その後、半月神経節鼻側約1～2 mmの脳硬膜を切開した。切開後、三叉神経第1枝(眼神経)および第2枝(上顎神経)の2枝の神経束を側方に牽引し、剪刀で切断した。切断直後に同側眼が縮瞳することを確認した後、留置した脱脂綿を取除き、頭部皮膚を縫合した。手術終了後、抗生物質(マイシンゾル:明治)を0.1 mL / k g の投与量にて筋肉内投与した。

三叉神経切断は、左眼側として右眼側の三叉神経の切断および擬似手術(sham operation)は行わなかった。

手術後状態の安定した家兎について涙液全分泌量、涙液基礎分泌量の低下および角結膜上皮障害を認めたウサギを本試験に供試した。

【 0 0 5 6 】

(3) 投与方法

本発明の有効成分として13,14-ジヒドロ-15-ケート-16,16-ジフルオロ-PGE₁を用い、0.0001%および0.001%の該化合物を含む被験点眼剤を調製した。対照薬物としては、有効成分を除いた点眼液の基剤を用いた。

各組成物を30 μL / 眼で1日2回(10:00および18:00)、2週間連続点眼した。被験群ならびに対照群、各5眼を処置し、次いで涙液全分泌量、涙液基礎分泌量および角結膜上皮障害を以下のように検査した。

【 0 0 5 7 】

(4) 検 査

i) 涙液全分泌量 (S c h i r m e r ' s T e s t)

点眼開始前(0週)、点眼1週目、点眼2週目および点眼3週目において、それぞれの検査日における第1回目の点眼2時間後に涙液全分泌量を測定した。

無麻酔下で、シルメル試験紙(昭和薬品化株式会社、Lot No.70080)の先端を各供試動物の結膜嚢内に挟んだ。1分後、試験紙を取り出し、試験紙上の目盛から試験紙の濡れの長さを読み取り、涙液全分泌量とした。

【 0 0 5 8 】

ii) 涙液基礎分泌量

点眼開始前(0週)、点眼1週目、点眼2週目および点眼3週目において、それぞれの検査日における第1回目の点眼2時間後に涙液基礎分泌量を測定した。

4%リドカイン[キシロカイン(登録商標)4%点眼液用:藤沢薬品工業]で角結膜を点眼麻酔し、約5分後に眼瞼周囲の点眼液および涙液を拭き取り、C o c h e t - B o n n e t 型知覚計で角結膜の知覚が無くなったことを確認した。次いでシルメル試験紙の先端を結膜嚢内に挟み、5分間置いた。試験紙上の目盛から試験紙の濡れの長さを読み取った。

涙液基礎分泌量は、結膜嚢内に貯留していると考えられる涙液量を除くため、5分間のシルマーテスト値から最初の1分間の値を差引いた4分間の値から算出される1分間当たりの平均値により表した。

【 0 0 5 9 】

iii) 角結膜上皮障害

点眼開始前(0週)、点眼1週目、点眼2週目および点眼3週目において、それぞれの検査日の1回目点眼2時間後に角結膜上皮障害を調べた。

ウサギをステンレス製固定器に入れ、1%ローズベンガルおよび1%フルオレセイン混合色素液50 μ Lを点眼し、角結膜上皮の生体染色を行った。染色された面積、即ち障害の範囲を表2に示すスコアにより評価した。

【 0 0 6 0 】

【 表 2 】

スコア	角結膜の染色状態
0	染色されない。
0.5	一部が薄く染色される。
1	染色面積が $1/4$ 以下である。
2	染色面積が $1/4$ 以上、 $1/2$ 以下である。
3	染色面積が $1/2$ 以上、 $3/4$ 以下である。
4	染色面積が $3/4$ 以上である。

【 0 0 6 1 】

(5) 結果

涙液全分泌量検査の結果を表 3 に、涙液基礎分泌量検査の結果を表 4 に、角結膜上皮障害検査の結果を表 5 に示す。統計学的解析結果も併せて示す。

【 0 0 6 2 】

【 表 3 】

	眼数	期間(週)	涙液全分泌量(mm/分)
手術前	15	—	5.23±0.33
手術後	15	—	3.10±0.28**
対照群	5	投与前	3.10±0.40**
	5	1	4.40±1.21
	5	2	3.80±0.64*
	5	3	3.90±0.90
被験群 0.0001%	5	投与前	3.00±0.61**
	5	1	7.10±0.51***+
	5	2	6.60±0.37*##++
	5	3	6.30±0.68**
被験群 0.001%	5	投与前	3.20±0.51**
	5	1	11.20±0.51***##++
	5	2	10.50±0.57***##++
	5	3	9.90±0.81***##++

* p<0.05 ** p<0.01 :手術前と比較(Student's-t 検定)

+ p<0.05 ++ p<0.01 :対照群の対応時間と比較(Student's-t 検定)

p<0.05 ## p<0.01 :各処置群の 0 時間(投与前)と比較

【 0 0 6 3 】

【 表 4 】

	眼数	期間(週)	涙液基礎分泌量(mm/分)
手術前	15	—	1.45±0.10
手術後	15	—	0.43±0.05 ^[**]
対照群	5	投与前	0.43±0.10 ^{**}
	5	1	0.88±0.21 [*]
	5	2	0.73±0.22 ^{**}
	5	3	0.73±0.18 ^{**}
被験群 0.0001%	5	投与前	0.43±0.06 ^[**]
	5	1	1.53±0.26 ^[+]
	5	2	1.60±0.11 ^{****}
	5	3	1.48±0.17 ^{#[++]}
被験群 0.001%	5	投与前	0.43±0.08 ^{**}
	5	1	2.00±0.12 ^{*****}
	5	2	2.00±0.18 ^{*****}
	5	3	2.00±0.14 ^{*****}

[**] p<0.01 :手術前と比較(Aspin-Welch 検定)

* p<0.05 ** p<0.01 :各群の手術前と比較(Student's-t 検定)

++ p<0.01 :対照群の対応時間と比較(Student's-t 検定)

[+] p<0.05[+] p<0.01 :対照群の対応時間と比較(Aspin-Welch 検定)

p<0.05 ## p<0.01:各被験群の 0 時間(投与前)と比較(Student's-t 検定)

【 0 0 6 4 】

【 表 5 】

	眼数	期間(週)	角結膜上皮障害(スコア)
手術前	15	—	0.07±0.05
手術後	15	—	2.93±0.15 ^[**]
対照群	5	投与前	2.80±0.20 ^[**]
	5	1	1.90±0.51 ^[**]
	5	2	1.60±0.58 ^[*]
	5	3	1.50±0.32 ^{[**]++}
被験群 0.0001%	5	投与前	3.00±0.32 ^[**]
	5	1	1.00±0.27 ^{[*]++}
	5	2	0.50±0.16 ^{[*]++}
	5	3	0.40±0.19 ^{#++}
被験群 0.001%	5	投与前	3.00±0.32 ^[**]
	5	1	0.70±0.34 ⁺⁺
	5	2	0.10±0.10 ^[+ +]
	5	3	0.10±0.10 ^{[##][+ +]}

[*]p<0.05 [**]p<0.01:手術前と比較(Aspin-Welch 検定)

++p<0.01 :各群の手術前と比較(Student's-t 検定)

[+ +]p<0.01 :対照群の対応時間と比較(Aspin-Welch 検定)

[##]p<0.01 :各被験群の0時間(投与前)と比較(Aspin-Welch 検定)

【 0 0 6 5 】

以上の結果より、本発明の化合物を有効成分とする被験薬物投与群は、ドライアイモデルにおいて、低下した涙液全分泌量および涙液基礎分泌量ならびに涙液分泌低下に伴う角結膜上皮障害を有意に改善した。従って、本発明の組成物は、涙液基礎分泌障害を含む涙液分泌障害の処置並びにドライアイ症状(涙液分泌障害およびそれに伴う角結膜障害)の処置に有用であることが明らかである。

【 0 0 6 6 】

試験例3:唾液分泌亢進作用

本発明の組成物の唾液分泌亢進作用について調べた。

(1) 供試動物

雌雄性ラット(Crj:CD系)を使用した。被験群および対照群それぞれ16匹とした。

(2) 投与方法

本発明の有効成分として13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロPGE₁を用いて、0.2mg/mlの該化合物を含む被検薬物を調製した。

5ml/kg(1mg/kgの化合物)の溶液を1日1回、強制的に経口投与した。対照群のラットには、活性成分を含まない5ml/kgの基剤を1日1回投与した。投与は、4週間続けた。

【0067】

(3) 検査

被験群および対照群の唾液量を毎日目視観察した。

(4) 結果

本発明の脂肪酸誘導体投与群において、投与開始後10日目に16例中8例に唾液分泌亢進が認められ、その後日が経つにつれてこの唾液亢進を示すラットが増加した。投与開始後22日以降では、組成物を投与した16匹のラット全例につき唾液分泌亢進が認められた。一方、対照群では、全例において全投与期間にわたって正常な唾液分泌が認められた。

【0068】

試験例4:唾液分泌亢進作用

本発明の組成物の唾液分泌亢進作用について調べた。

(1) 供試動物

雄性ラット(SD系)を使用した。被験群および対照群それぞれ8匹とした。

(2) 投与方法

本発明の有効成分として13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₁を用いて、0.2mg/mlの該化合物を含む被検溶液を調製した。

5 m l / k g の溶液 (1 . 0 m g / k g の化合物) を 1 日 1 回、強制的に経口投与した。対照群のラットには、5 m l / k g の 1 % ポリソルベートを 1 日 1 回投与した。投与は、10 日間続けた。

【 0 0 6 9 】

(3) 検 査

10 日目の投与 1 時間後に、被験群および対照群それぞれの唾液量を測定した。濾紙 (シルメル試験紙、昭和薬品化工株式会社) の先端を、下歯肉と下顎骨の間に挟んだ。3 分後、濾紙を取り出し、唾液の重量を以下の式より計測した。

唾液の重量 = (唾液を含む濾紙の重量) - (濾紙のみの重量)

【 0 0 7 0 】

(4) 結 果

唾液分泌の結果を表 6 に示す。

【 表 6 】

	動物数	唾液重量 (mg、平均±S.E.)
対照群	8	4.6±0.9
被験群	8	18.1±5.6*

*P<0.05 : 対照群と比較 (Mann-Whitney の U-検定)

本発明の脂肪酸誘導体を投与したラットの群において、唾液分泌が対照群と比較して有意に増加した。

【 0 0 7 1 】

試験例 5 : 正常ウサギの涙液全分泌量に及ぼす影響

(1) 供 試 動 物

日本白色種雄性家兎を使用した。

(2) 投 与 方 法

本発明の有効成分を含む眼局所用溶液を調製し、被験組成物とした。

各組成物を 30 μ L / 眼、単回点眼した。

【 0 0 7 2 】

(3) 検査

涙液全分泌量

点眼開始前(0時間)、点眼後2時間目に涙液全分泌量を測定した。

無麻酔下で、シルメル試験紙(昭和薬品化工株式会社)の先端を、各供試動物の結膜嚢内に挟んだ。1分後、試験紙を取り出し、試験紙上の目盛りから試験紙の濡れの長さを読みとり、涙液全分泌量とした。

点眼開始前(0時間)と比較して、点眼後2時間で増加した涙液全分泌量の割合(%)を算出した。

4) 結果

涙液全分泌量検査の結果を表7に示す。表中のデータに加えて、被験化合物の投与後、前眼部に発赤等の刺激反応は全く観察されなかった。

【 0 0 7 3 】

【表7】

被験化合物	被験化合物の濃度	被検眼数	増加した涙液全分泌量の割合(%)
化合物1	30 μ g/g	4	40.7
化合物2	10 μ g/g	4	52.5
化合物3	10 μ g/g	4	52.0
化合物4	3 μ g/g	4	61.8
化合物5	3 μ g/g	4	43.5
化合物6	100 μ g/g	4	44.0
化合物7	2000 μ g/g	4	56.9
化合物8	1 μ g/g	4	24.8

化合物1：15-デヒドロキシ-13,14-ジヒドロ-14,15-デヒドロ-16-ケト-17,17-ジフルオロ-PGE₁-メチルエステル

化合物2：13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-20-エチル-PGE₁

化合物3 : 2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₁

化合物4 : 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₂。-メチルエステル

化合物5 : 11-デヒドロキシ-13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₁

化合物6 : 13,14-ジヒドロ-15-ケト-PGE₁

化合物7 : 2-デカルボキシ-2-(2-カルボキシエチル)-13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-20-エチル-PGE₁ -イソプロピルエステル

化合物8 : 13,14-ジヒドロ-15-ケト-16,16-ジフルオロ-PGE₂

【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/JP 00/04696

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61K31/201 A61K31/202 A61K31/5575 A61P27/02 A61P43/00		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic database consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, WPI Data, CHEM ABS Data, BIOSIS, EMBASE, MEDLINE, PAJ		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 38690 A (ALCON LAB INC ; KLIMKO PETER G (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document	1-3, 7-10, 12, 13, 16-18, 22-25, 27, 28, 31-33, 37-40, 42, 43
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of box C.		
<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art. "A" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 24 July 2001		Date of mailing of the international search report 06.08.01
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl Fax (+31-70) 340-3018		Authorized officer Hoff, P

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 1999)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 00/04696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 00 38663 A (SHARIF NAJAM A ;ALCON LAB INC (US)) 6 July 2000 (2000-07-06) the whole document	1-3, 7-10,12, 13, 16-18, 22-25, 27,28, 31-33, 37-40, 42,43
P, X	S. GIUFFRIDA ET AL.: "Essential Fatty Acids (Linoleic and Gamma-Linolenic Acids) on Tear Deficient Dry-Eye Treatment" INVESTIGATIVE OPHTHALMOLOGY & VISUAL SCIENCE, vol. 41, no. 4, 15 March 2000 (2000-03-15), page s275 XP000991088 the whole document	1-3,6, 14, 16-18, 21,29, 31-33, 36,44
X	WO 97 16179 A (ALCON LAB INC) 9 May 1997 (1997-05-09) the whole document	1-3,6, 12,13, 16-18, 21,27, 28, 31-33, 36,42,43
X	EP 0 019 423 A (EFAMOL LTD) 26 November 1980 (1980-11-26) page 21, line 12 -page 22, line 30; claims page 1, line 1 - line 12	1-10, 12-14, 16-25, 27-29, 31-40, 42-44
X	HORROBIN D.F. ET AL: "Sjogren's syndrome and the sicca syndrome: The role of prostaglandin E1 deficiency. Treatment with essential fatty acids and vitamin C" MEDICAL HYPOTHESES_(MED. HYPOTHESES_), 6/3 (225-232), XP000991548 United Kingdom the whole document	1-10, 12-14, 16-25, 27-29, 31-40, 42-44

-/-

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 00/04696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	MANTHORPE R ET AL: "Primary Sjogren's syndrome treated with Efamol/Efavit. A double-blind cross-over investigation." RHEUMATOLOGY INTERNATIONAL, 1984, 4 (4) P165-7, XP000991010 GERMANY, WEST the whole document	1-6,14, 16-21, 29, 31-36,44
X	EP 0 132 089 A (EFAMOL LTD) 23 January 1985 (1985-01-23) abstract page 5, line 1 - line 15; claims	1-3,6, 14, 16-18, 21,29, 31-33, 36,44
X	PHELPS BROWN N.A. ET AL: "Nutrition supplements and the eye" EYE(_EYE_), 1998, 12/1 (127-133), XP000991021 United Kingdom abstract page 130, right-hand column, last paragraph -page 131, left-hand column, paragraph I	1-3,6, 14, 16-18, 21,29, 31-33, 36,44
X	D.F. HORROBIN ET AL.: "ESSENTIAL FATTY ACID METABOLISM IN DISEASES OF CONNECTIVE TISSUE WITH SPECIAL REFERENCE TO SCLERODERMA AND TO SJOGREN'S SYNDROME" MEDICAL HYPOTHESES, vol. 14, no. 3, 1984, pages 233-248, XP000991412 abstract page 240, last paragraph	1-3,6, 14, 16-18, 21,29, 31-33, 36,44
X	WO 90 01323 A (BERNSTEIN JOEL E) 22 February 1990 (1990-02-22) the whole document	1,6,16, 21,31,36
X	PATENT ABSTRACTS OF JAPAN vol. 013, no. 101 (C-574), 9 March 1989 (1989-03-09) & JP 63 277604 A (SHOWA DENKO KK), 15 November 1988 (1988-11-15) abstract	1,6,16, 21,31,36
	-/-	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 00/04696

C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	N. TAIRA ET AL.: "Mode of actions of prostaglandins E2, F1alpha and F2alpha in the dog salivary gland" INT UNION PHARMACOL PROCEEDINGS OF THE INTERNATIONAL CONGRESS OF PHARMACOLOGY, 1977, page 159 XP001011501 the whole document	1,4,5, 7-10,14, 16,19, 20, 22-25, 29,31, 34,35, 37-40,44
X	N. TAIRA ET AL.: "Prostaglandin F2alpha as a potent excitant of the parasympathetic postganglionic neurons of the dog salivary gland" LIFE SCIENCES, vol. 13, no. 5, 1973, pages 501-506, XP001011455 the whole document	1,4,5, 7-10,14, 16,19, 20, 22-25, 29,31, 34,35, 37-40,44
X	N. TAIRA ET AL.: "Differential effects of tetrodotoxin on the sialogenous and vasodilator actions of prostaglandin E2 in the dog salivary gland" LIFE SCIENCES, vol. 15, no. 5, 1974, pages 987-993, XP001011500 the whole document	1,4,5, 7-10,14, 16,19, 20, 22-25, 29,31, 34,35, 37-40,44
X	C. PHOLPRAMOO ET AL.: "Secretory effect of prostaglandins on the rabbit lacrimal gland in vivo" PROSTAGLANDINS AND MEDICINE, vol. 3, no. 3, 1979, pages 185-192, XP001011481 the whole document	1-3, 7-10,12, 13, 16-18, 22-25, 27,28, 31-33, 37-40, 42,43
X	EP 0 503 887 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 16 September 1992 (1992-09-16) abstract page 3, line 1 - line 12 page 32, line 1 - line 54; claims; examples -/-	1-5, 7-10, 12-15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/JP 00/04696

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 308 135 A (UENO SEIYAKU OYO KENKYUJO KK) 22 March 1989 (1989-03-22)	1-5, 7-10, 12-15
A	see whole document, in particular Table 1, page 23, line 20 and page 25, line 50	16-18, 22-25, 27, 28, 31-33, 37-40, 42, 43
X	WO 94 24121 A (ALLERGAN INC) 27 October 1994 (1994-10-27)	1-5, 11-14
A	the whole document	26, 41
A	F.M.C. DE FARIAS : "Prostaglandin analogues: the synthesis of new prostanoids from natural safrole" QUIMICA NOVA, vol. 7, no. 2, 1984, pages 111-112, XP001011499 the whole document	11, 26, 41

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP 00/04696**Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)**

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Although claims 16-30 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☒ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/SA/ 210

Continuation of Box I.2

Present claims 1-45 relate to an extremely large number of possible compounds (fatty acid derivatives/unsaturated fatty acids; prostaglandin like compound/compounds of the general formulae (I) and (II); compounds of the general formula (III)). Support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the compounds claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Furthermore, present claims 1,16,31 relate to an extremely large number of possible diseases to treat (any external secretion disorders). Again, support within the meaning of Article 6 PCT and disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found for only a very small proportion of the diseases claimed. In the present case, the claims so lack support, and the application so lacks disclosure, that a meaningful search over the whole of the claimed scope is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the claims which appear to be supported and disclosed, namely those parts relating to:

- the compounds specifically identified in the description on page 10, lines 2-6
- the prostaglandins tested in the examples and based on those compounds, a generalisation of their structural formulae to encompass compounds having the following structural features: compounds of formula (II) with L and M = hydroxy or oxo; A = COOH (or salt, ester and amide thereof); B = CH₂-CH₂ and Z = oxo; X₁ and X₂ are that at least one of them is halogen; R₁ being a hydrocarbon containing 2-10 carbon atoms
- the compounds of formula (III) which is benzene ring type compound with A = COOH (or salt, ester and amide thereof); B is a single bond; Z is hydroxy and R₁ is as defined on page 25
- the diseases mentioned in claims 2-5,17-20, 32-35,

with due regard to the general idea underlying the present invention.

Claims searched incompletely: 1-45

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Internat. Application No.

PCT/JP 00/04696

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0038690	A	06-07-2000	AU 2183800 A	31-07-2000
WO 0038663	A	06-07-2000	AU 2183900 A	31-07-2000
WO 9716179	A	09-05-1997	US 5696166 A	09-12-1997
			AT 198044 T	15-12-2000
			AU 706373 B	17-06-1999
			AU 6851696 A	22-05-1997
			CA 2234367 A	09-05-1997
			DE 69611251 D	18-01-2001
			DE 69611251 T	05-04-2001
			DK 858330 T	02-01-2001
			EP 0858330 A	19-08-1998
			ES 2152556 T	01-02-2001
			JP 11515024 T	21-12-1999
			PT 858330 T	30-03-2001
EP 0019423	A	26-11-1980	AT 7856 T	15-06-1984
			AU 534010 B	22-12-1983
			AU 5850280 A	20-11-1980
			CA 1136044 A	23-11-1982
			CA 1149739 A	12-07-1983
			CA 1149740 A	12-07-1983
			DE 3068172 D	19-07-1984
			IE 49783 B	11-12-1985
			JP 2075146 C	25-07-1996
			JP 6197735 A	19-07-1994
			JP 7079662 B	30-08-1995
			JP 1833101 C	29-03-1994
			JP 3069888 B	05-11-1991
			JP 55162716 A	18-12-1980
			US 4388324 A	14-06-1983
			US 4535093 A	13-08-1985
			US RE31836 E	19-02-1985
EP 0132089	A	23-01-1985	AT 96313 T	15-11-1993
			AU 562938 B	25-06-1987
			AU 3057784 A	17-01-1985
			CA 1251736 A	28-03-1989
			DE 3486235 D	02-12-1993
			DE 3486235 T	14-04-1994
			HK 37694 A	29-04-1994
			IE 61082 B	21-09-1994
			JP 60038324 A	27-02-1985
			SG 25594 G	10-06-1994
WO 9001323	A	22-02-1990	AU 4216089 A	05-03-1990
			CA 1336762 A	22-08-1995
			US 5508034 A	16-04-1996
JP 63277604	A	15-11-1988	NONE	
EP 0503887	A	16-09-1992	AT 141794 T	15-09-1996
			AU 648877 B	05-05-1994
			AU 1286192 A	17-09-1992
			CA 2062653 A	15-09-1992
			DE 69213057 D	02-10-1996
			DE 69213057 T	09-01-1997

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 00/04696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0503887 A		DK 503887 T	16-09-1996
		ES 2093774 T	01-01-1997
		GR 3021117 T	31-12-1996
		JP 2515458 B	10-07-1996
		JP 5070354 A	23-03-1993
		KR 221370 B	15-09-1999
		NZ 241940 A	27-07-1997
		US 5252605 A	12-10-1993
EP 0308135 A	22-03-1989	AT 72235 T	15-02-1992
		AT 82499 T	15-12-1992
		AT 108330 T	15-07-1994
		AU 600168 B	02-08-1990
		AU 2231388 A	23-03-1989
		CA 1324129 A	09-11-1993
		CA 1328075 A	29-03-1994
		DE 3850676 D	18-08-1994
		DE 3868127 A	12-03-1992
		DE 3876050 A	24-12-1992
		DE 3876050 T	25-03-1993
		EP 0289349 A	02-11-1988
		EP 0455264 A	06-11-1991
		ES 2032016 T	01-01-1993
		ES 2052735 T	16-07-1994
		GB 2209939 A, B	01-06-1989
		GR 3003749 T	16-03-1993
		GR 3006319 T	21-06-1993
		JP 2592204 B	19-03-1997
		JP 6080571 A	22-03-1994
		JP 1151552 A	14-06-1989
		JP 1941635 C	23-06-1995
		JP 6067900 B	31-08-1994
		JP 1858208 C	27-07-1994
		JP 2000108 A	05-01-1990
		JP 5071567 B	07-10-1993
		KR 9306202 B	08-07-1993
		KR 9300051 B	06-01-1993
		NZ 226197 A	25-02-1992
		US 5001153 A	19-03-1991
		US 5591887 A	07-01-1997
		US 5106869 A	21-04-1992
		US 5151444 A	29-09-1992
		US 5770759 A	23-06-1998
		US 5166178 A	24-11-1992
		US 5212200 A	18-05-1993
		US 5221763 A	22-06-1993
		ZA 8806871 A	30-05-1989
		ZA 8806872 A	26-07-1989
		ZA 8806909 A	30-05-1989
		OA 9028 A	31-03-1991
WO 9424121 A	27-10-1994	US 5369127 A	29-11-1994
		AT 201205 T	15-06-2001
		AU 695059 B	06-08-1998
		AU 1998697 A	31-07-1997
		AU 679749 B	10-07-1997
		AU 6770094 A	08-11-1994
		CA 2160712 A	27-10-1994

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No.

PCT/JP 00/04696

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 9424121 A		DE 69427228 D	21-06-2001
		EP 0695300 A	07-02-1996
		ES 2156151 T	16-06-2001
		HU 73416 A	29-07-1996
		JP 8509225 T	01-10-1996
		US 5874460 A	23-02-1999
		US 5523296 A	04-06-1996
		US 5654329 A	05-08-1997
		US 5714621 A	03-02-1998
		US 5710288 A	20-01-1998
		US 5808101 A	15-09-1998
		US 5814657 A	29-09-1998

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁷	識別記号	F I	ターマコード (参考)
A 61 P 43/00	1 1 1	A 61 P 43/00	1 1 1
(81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, I T, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, B J, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AP(GH, GM, K E, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, C A, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, K E, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, S D, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, UZ, VN, YU, ZA, ZW			